

Filip Gołkowski

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski,  
Katedra Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych

## AKTUALNE SPOJRZENIE NA ETIOPATOGENEZĘ I ASPEKTY KLINICZNE CHOROBY HASHIMOTO

Adres korespondencyjny:

Krakowska Akademia im. Andrzeja Frycza Modrzewskiego, Wydział Lekarski,  
Katedra Endokrynologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Herlinga Grudzińskiego 1, 30-705 Kraków  
e-mail: fgolkowski@afm.edu.pl

### Streszczenie

Choroba Hashimoto (autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy typu Hashimoto, HT) jest stanem przewlekłego zapalenia tarczycy o podłożu autoimmunologicznym. W etiopatogenezie choroby uczestniczą czynniki zarówno genetyczne jak i środowiskowe. Peroksydaza tarczycowa (TPO) oraz tyreoglobulina (TG) są najistotniejszymi antygenami w procesie autoagresji. Choroba Hashimoto w swoim naturalnym przebiegu prowadzi do postępującej destrukcji miąższu tarczycy, którego rezultatem jest upośledzenie jej czynności endokrynej. Obok klasycznej postaci z typowym przebiegiem, wyróżniamy kilka wariantów choroby: włóknisty, IgG4-zależny, młodzieńczy oraz poporodowe zapalenie tarczycy. U osób z chorobą Hashimoto stwierdza się zwiększone ryzyko rozwoju raka brodawkowego tarczycy. Kobiety w ciąży, u których występuje podwyższone stężenie autoprzeciwciał tarczycowych, wymagają szczególnej kontroli ze względu na większe zagrożenie poronieniem. Diagnostyka choroby opiera się przede wszystkim na stwierdzeniu podwyższonego stężenia autoprzeciwciał tarczycowych oraz charakterystycznego obrazu ultrasonograficznego. Badanie stężenia hormonów tarczycowych oraz TSH jest konieczne dla oceny aktualnej czynności tarczycy oraz w monitorowaniu leczenia substytucyjnego. Terapia polega na leczeniu substytucyjnym niedoczynności tarczycy. Wyjątek stanowi postać IgG4-zależna, gdzie można rozważyć krótkotrwałe leczenie glukokortykosteroidami.

Słowa kluczowe: choroba Hashimoto, autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, przewlekłe limfocytarne zapalenie tarczycy, zapalenie tarczycy typu Hashimoto

## Definicja choroby

Autoimmunologiczne zapalenie tarczycy, zwane również przewlekłym limfocytarnym zapaleniem tarczycy lub chorobą Hashimoto (HD) jest zaburzeniem o podłożu autoimmunologicznym, prowadzącym do stopniowego uszkodzenia struktury gruczołu, czego efektem jest postępujące upośledzenie jego funkcji endokrynej.

Choroba Hashimoto zaliczana jest, obok choroby Gravesa i Basedowa (GBD), do grupy autoimmunologicznych chorób tarczycy (*autoimmune thyroid disease*, AITD) i wielu przypadkach symptomy obu chorób występują jednocześnie. Dla potrzeb badawczych i klinicznych często posługujemy się więc ogólnym pojęciem: autoimmunologiczna choroba tarczycy.

## Historia

Chorobę po raz pierwszy opisał japoński chirurg dr Hakaru Hashimoto (1881–1934) po zbadaniu histopatologicznym tkanki tarczycowej usuniętej chirurgicznie u czterech kobiet z wolem mięszzowym powodującym objawy uciskowe na okoliczne struktury anatomiczne. W badanym materiale stwierdzono cechy rozlanego nacieku limfocytarnego oraz włóknienie. Swoje obserwacje przedstawił w artykule zawierającym pięć mikrofotografii, opublikowanym w roku 1912 w czasopiśmie *Archiv für klinische Chirurgie*, wprowadzając po raz pierwszy termin wola limfocytarnego (*struma lymphomatosa*) [1].

Mimo publikacji Hashimoto, do lat trzydziestych XX wieku, opisano tylko kilka przypadków zakwalifikowanych jak *struma lymphomatosa*, wielokrotnie interpretując chorobę jako wstępny okres zapalenia typu Riedla. Jednoznaczne argumenty wskazujące na odrębność obu typów zapalenia tarczycy wskazali w 1931 roku Graham i McCullach łącząc po raz pierwszy w terminologii *struma lymphomatosa* z nazwiskiem Hashimoto [2]. Pojęcie choroby Hashimoto ugruntował w swojej publikacji brytyjski chirurg, specjalizujący się w tyreidektomii, Cecil Joll w 1939 roku [3].

Od lat czterdziestych ubiegłego stulecia choroba Hashimoto stała się jedną z częściej rozpoznawanych chorób autoimmunologicznych i endokrynych. Przez długi okres czasu patomechanizm powstawania zmian w tarczycy pozostawał niejasny. W latach siedemdziesiątych ubiegłego stulecia wykazano występowanie uwarunkowań genetycznych powstawania zmian chorobowych [4], a w osiemdziesiątych wskazano peroksydazę tarczycową (TPO) jako najistotniejszy antygen w reakcji autoimmunologicznej.

## **Epidemiologia**

Choroba Hashimoto jest najczęściej występującą spośród ogółu chorób autoimmunologicznych oraz chorób układu endokrynnego. Stanowi również najczęstszą przyczynę niedoczynności tarczycy. Częstość jej występowania (badania NHANES III) w oparciu o wyniki oznaczeń stężenia tyreotropiny, lewotyroksyny oraz autoprzeciwciał tarczycowych, określona została na około 4,8/1000 mieszkańców USA [5]. W populacjach charakteryzujących się adekwatnym spożyciem jodu, kobiety chorują 10 razy częściej niż mężczyźni [6].

Odczyny autoimmunologiczne, skierowane przeciwko antygenom tarczycy, określane na podstawie podwyższonego stężenia autoprzeciwciał, występują u 10–20% kobiet [7]. Jedną z hipotez częstszego występowania choroby u kobiet zakłada, że częściowa inaktywacja w organizmie płci żeńskiej jednego z chromosomów X prowadzi do niewystarczającej dla powstania tolerancji immunologicznej ekspresji autoantygenów [8]. Inne rozważane przyczyny predylekcji płciowej to mikrochimeryzm płodowo-matczyny oraz efekt działania hormonów płciowych na komórki układu immunologicznego [9,10].

W badaniach autopsyjnych, typowe dla przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy zmiany histopatologiczne, stwierdza się w ponad 10% przypadków. Choroba Hashimoto jest najczęstszą przyczyną niedoczynności tarczycy w populacji powyżej 6. roku życia. Autoimmunologiczna choroba tarczycy (AITD), do której zaliczamy zarówno chorobę Hashimoto jak i chorobę Gravesa i Basedowa, występuje u około 5% populacji ogólnej [11].

## **Obraz patomorfologiczny**

W obrazie patomorfologicznym dominują rozlane nacieki limfocytarne z komórek T i B, mogących tworzyć grudki chłonne z ośrodkami rozmnażania. Zmianom towarzyszą cechy destrukcji tyreocytów oraz zniszczenie prawidłowej struktury pęcherzyków tarczycowych. Obserwuje się ponadto obecność makrofagów, licznych onkocytów (komórki Hürtle), będących przekształconymi tyreocytami, oraz cechy włóknienia o różnym stopniu nasilenia. Typową cechą jest niejednorodność występujących zmian z obszarami tarczycy o różnym ich charakterze oraz stopniu nasilenia.

## **Czynniki etiopatogenetyczne**

Etiopatogeneza choroby Hashimoto jest wieloczynnikowa z udziałem czynników genetycznych oraz środowiskowych, których współwystępowanie prowadzi do dysregulacji tolerancji immunologicznej. Szczegóły genetycznej predyspozycji

do wystąpienia choroby Hashimoto są przedmiotem licznych badań i pozostają jedynie częściowo wyjaśnione. Szczególne znaczenie, dla dalszego postępu w definiowaniu zmian genetycznych wpływających na rozwój chorób autoimmunologicznych tarczycy oraz weryfikowaniu pojedynczych publikacji, mają badania GWAS (*genome-wide association study*).

Istotne znaczenie w patogenezie choroby Hashimoto przypisuje się genomowi związanym z układem HLA, spośród których wykazano zarówno predysponujące do rozwoju choroby (HLA-A\*02:07 i HLA-DRB4) jak i przejawiające efekt ochronny (HLA-A\*33:03-C\*14:03-B\*44:03-DRB1\*13:02-DQB1\*06:04-DPB1\*04:01) [12]. A49G polimorfizm CTLA-4 jest innym, potwierdzonym czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu przewlekłego autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [13]. Wiele publikowanych wyników badań wskazuje na predysponujący wpływ występowania polimorfizmów dotyczących genów związanych z cytokinami IL1RN, IL17F, IL6 [14,15,16]. Polimorfizm genów jednego z białek przekaźników sygnałów i aktywatorów transkrypcji – STAT3, okazał się również wykazywać związek z chorobą Hashimoto [17]. Polimorfizm genu *MAGI3* (*membrane associated guanylate kinase*) wpływa na progresję u osób z podwyższonym stężeniem autooprzeciwciał anty-TPO od stanu eutyreozy do niedoczynności tarczycy [18].

Wiele czynników środowiskowych może wpływać na rozwój choroby Hashimoto. Jod pełni kluczową rolę w procesie syntezy hormonów tarczycowych i jest gromadzony w komórkach pęcherzykowych tarczycy w stężeniu 30–40 krotnie wyższym niż w ich otoczeniu, co umożliwia symporter sodowo-jodkowy (NIS), zlokalizowany w błonie komórkowej tyreocyta. Spożycie jodu na poziomie populacyjnym jest zróżnicowane globalnie i w wielu regionach świata, również w Europie, występują obszary jego niedoboru. Częstość występowania podwyższonego stężenia autooprzeciwciał tarczycowych jest wyższa w populacjach o prawidłowym lub nadmiernym spożyciu w porównaniu z populacjami charakteryzującymi się niedoborem jodu, co obserwowano zwłaszcza po wprowadzeniu profilaktyki jodowej w populacjach niedoborowych [19,20,21].

Selen, podobnie jak jod, osiąga wyższe stężenie w zakresie tarczycy w porównaniu do innych narządów. Prawidłowe stężenie selenu jest jednym z elementów prawidłowego funkcjonowania układu immunologicznego. Znaczenie selenu w fizjologii tarczycy wiąże się głównie z jego obecnością w enzymach (dejojodazy, peroksydaza glutationowa) kluczowych dla wytwarzania hormonów tarczycowych oraz efektu antyoksydacyjnego [22]. Istnieje więc uzasadnienie do postulowania, że niedobór selenu może wpływać na procesy prowadzące do reakcji autoimmunologicznych, uszkodzenia komórki tarczycowej oraz zaburzeń syntezy hormonów tarczycowych. Spożycie selenu znacznie zmalało w Europie w ostatnich dekadach. Wykazano, że suplementacja pierwiastka prowadzi do obniżenia stężenia autooprzeciwciał anty-TPO, jednak bez znamiennego wpływu na morfologię tarczycy [23].

Palenie tytoniu jest czynnikiem ryzyka rozwoju choroby Gravesa i Basedowa z objawami orbitopatii, czego nie wykazano w przypadku choroby Hashimoto, a nawet wskazuje się na efekt ochronny, zanikający jednak po paru latach od zaprzestaniu palenia [24,25,26,27]. Jedną z prób wytłumaczenia powyższego jest wykazanie, że antabina, alkaloid zawarty w tytoniu, strukturalnie podobny do nikotyny, powoduje zmniejszenie częstości i intensywności wywołanego doświadczalnie zapalenia autoimmunologicznego tarczycy [28].

Umiarkowane spożycie alkoholu może wykazywać, według niektórych autorów, pozytywny wpływ na czynność układu immunologicznego, co zostało wykazane również w odniesieniu do niedoczynności tarczycy podłożu autoimmunologicznym [29,30]. Problem pozostaje jednak ciągle dyskusyjny, zwłaszcza w obliczu występowania w niektórych napojach alkoholowych (wino, piwo) dodatkowych składników o korzystnym oddziaływaniu w tym zakresie [31].

Ostatnie lata przyniosły wiele publikacji wyjaśniających wpływ aktywnej postaci witaminy D ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ ) na mechanizmy odporności swoistej i nieswoistej poprzez oddziaływanie za pośrednictwem swoistych receptorów obecnych w wielu komórkach układu immunologicznego. Rolę niedoboru witaminy D wykazywano w etiopatogenezie wielu chorób autoimmunologicznych, takich jak cukrzyca typu I, reumatoidalne zapalenie stawów czy choroba Leśniowskiego-Crohna. Dane z piśmiennictwa dotyczące udziału niedoboru tej witaminy w patogenezie choroby Hashimoto są niejednoznaczne. Publikowane ostatnio dane dotyczące populacji Korei Południowej, wskazują na związek niskiego stężenia witaminy D oraz częstszego występowania autoimmunologicznego zapalenia tarczycy w grupie kobiet przed menopauzą, przy braku powyższej zależności wśród badanych mężczyzn [32]. W ocenie powyższych zależności uwzględnić należy również udział polimorfizmu genu receptora witaminy D [33].

Rolę w etiopatogenezie przewlekłego limfocytarnego zapalenia tarczycy przypisywano chorobom infekcyjnym. Wiele badań poświęcono kontrowersyjnemu wpływowi bakterii *Yersinia enterocolica*, jednak publikowane w 2011 roku wyniki prospektywnych badań przeczą takiej zależności [34].

Obecnie uważa się, że jedynie zakażenie wirusem WZW typu C (HCV) wykazuje istotny wpływ na rozwój choroby Hashimoto. Obecność wirusa HCV stwierdzano w tyreocytach z towarzyszącym zwiększeniem produkcji prozapalnych cytokin i uruchomieniem odpowiedzi autoimmunologicznej [35]. Częste współistnienie autoimmunologicznej choroby tarczycy oraz wirusowego zapalenia wątroby typu C potęguje fakt sprzyjającemu rozwojowi AITD działania interferonu  $\alpha$ , leku często stosowanego w terapii WZW typu C. W przypadku interferonu  $\alpha$  wskazuje się na bezpośrednie toksyczne oddziaływanie na tyreocyty oraz generowanie odpowiedzi autoimmunologicznej [36]. Innym lekiem mogącym przyczynić się do rozwoju AITD jest stosowany między innymi w stwardnieniu rozsianym alemtuzumab (*anti-CD52 MAB*) [37].

Powstanie typowych dla choroby Hashimoto zmian histopatologicznych w tkance tarczycowej wynika z aktywacji reakcji autoimmunologicznych w zakresie odporności komórkowej i humoralnej. Obecnie uważa się, że reakcje odpowiedzi komórkowej w większym stopniu doprowadzają do destrukcji tkanki tarczycowej. Podnosi się szczególnie tu rolę zaburzeń czynności limfocytów T regulatorowych (Tregs), stanowiących 5–10% komórek CD4+. Publikowane dane wskazują na upośledzenie funkcji Treg tłumiącej odpowiedź immunologiczną na drodze bezpośredniej oraz za pośrednictwem wytwarzania TGF- $\beta$  oraz IL-10 [38,39].

Innym patomechanizmem branym pod uwagę jest obniżona wrażliwość komórek T CD4+ na działanie hamujące TGF- $\beta$  [40]. W tkance tarczycowej chorych z przewlekłym autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy stwierdza się obecność komórek T CD8+ skierowanych przeciwko obu z antygenów czyli tyreoperoksydazie oraz tyreoglobulinie [41]. Prócz reakcji cytotoksycznej dochodzi również, za pośrednictwem prozapalnych cytokin, do stymulacji procesów apoptozy tyreocytów [42]. Zhu i wsp. wykazali zwiększenie liczby pęcherzykowych pomocniczych limfocytów T (*T follicular helper cells*, Tfh) w krwi obwodowej u pacjentów z chorobą Hashimoto [43]. Komórki te wytwarzając IL-21 biorą udział w promocji swoistych antygenowo limfocytów B.

Wytwarzanie u osób z AITD swoistych przeciwciał skierowanych przeciwko antygenom tarczycowym jest znane od dawna i wykorzystywane w diagnostyce. Największe znaczenie w chorobie Hashimoto mają przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie (anty-TG) oraz peroksydazie tarczycowej (anty-TPO). Przeciwciała dla receptora TSH (TRAb) są typowe dla choroby Gravesa i Basedowa. Innymi antygenami tarczycowymi, przeciwko którym można wykryć obecność przeciwciał, jednak których występowanie jest stosunkowo rzadkie i oznaczanie nie jest wykorzystywane w rutynowej diagnostyce, są symporter sodowo-jodkowy (NIS) oraz pendryna [44]. Szczególną postacią choroby Hashimoto jest wariant z dominującymi naciekami z IgG4 pozytywnych komórek plazmatycznych [45]. W obrazie histopatologicznym, oprócz wymienionych nacieków, występuje większy stopień włóknienia i degeneracji mięszu tarczycy w porównaniu z klasyczną postacią choroby. Stwierdza się również częstsze występowanie tej postaci u płci męskiej, szybszą progresję do stanu hipotyreozy oraz wyższe stężenia autoprzeciwciał tarczycowych.

## **Obraz kliniczny**

Naturalny przebieg można podzielić na 4 występujące kolejno fazy choroby.

W 1. fazie stwierdza się prawidłowe stężenia w surowicy krwi zarówno hormonów (FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH) jak i autoprzeciwciał tarczycowych; w pozarutynowych badaniach można stwierdzić dyskretne cechy aktywacji immunologicznej

w postaci zaburzeń migracji i skupiania się makrofagów oraz komórek dendrytycznych; brak jakichkolwiek objawów klinicznych.

Faza 2. charakteryzuje się pojawieniem podwyższonego stężenia autoprzeciwciał tarczycowych. Spośród autoprzeciwciał rutynowo oznaczanych w chorobie Hashimoto (anty-TPO, anty-TG) możemy stwierdzić podwyższenie stężenia jednego lub obu typów; w zdecydowanej większości przypadków stężenie FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub>, TSH pozostaje nadal prawidłowe i brak jest istotnych objawów klinicznych. Powyższy obraz kliniczny może zostać zaburzony wystąpieniem przejściowej tyreotoksykozy związanej z ponadprzeciętną destrukcją mięszu tarczycy i uwolnieniem nadmiaru magazynowanych hormonów tarczycowych; obserwujemy wtedy najczęściej cechy subklinicznej nadczynności tarczycy [46]. Przyczyną przejściowej tyreotoksykozy może być również współistnienie występowania przeciwciał stymulujących receptor TSH w wariacie choroby Hashimoto opisanym po raz pierwszy przez Fatourech i w 1971 roku [47].

O fazie 3. mówimy od momentu podwyższenia się stężenia TSH w surowicy krwi powyżej wartości referencyjnych, stężenia FT<sub>3</sub>, FT<sub>4</sub> pozostają w tej fazie w zakresie wartości prawidłowych, chory pozostaje więc w stanie subklinicznej niedoczynności tarczycy; występowanie i nasilenie objawów klinicznych w tej fazie jest osobniczo zmienne.

Faza 4. odpowiada stanowi jawnej pierwotnej niedoczynności tarczycy, w trakcie której dochodzi do obniżenia stężenia przynajmniej jednego z hormonów tarczycowych.

Wiele badań poświęcono znalezieniu predyktorów czasu trwania poszczególnych faz choroby [48,49,50]. Z punktu widzenia klinicznego, u poszczególnych chorych, często trudno dokładnie prognozować czas ich trwania, który w skrajnych przypadkach może wahać się od tygodni do wielu lat. Rozpoznanie kliniczne choroby następuje w większości przypadków dopiero po kilku latach trwania zaburzeń autoimmunologicznych dotyczących tarczycy [51].

Objętość tarczycy w przebiegu autoimmunologicznego zapalenia tarczycy może być prawidłowa lub możemy stwierdzać wole, jak w klasycznych opisach Hakaru Hashimoto. W przebiegu choroby u większości chorych dochodzi do zmniejszania się rozmiarów tarczycy. Zmiany wielkości tarczycy w przebiegu choroby, od tendencji wolotwórczych do zanikowych, wynikają głównie z wzajemnych proporcji procesów włóknienia i naciekania. Postulowano związek występowania postaci wolotwórcza lub zanikowej z układem HLA.

Prócz klasycznej formy autoimmunologicznego zapalenia tarczycy wyróżnia się kilka wariantów choroby. Postać włókniejąca występująca głównie u starszych kobiet, charakteryzuje się zanikiem tarczycy oraz szybką progresją do stanu hipotyreozy. Postać młodzieńcza dotyczy osób poniżej 18 roku życia, przewaga w częstości występowania u płci żeńskiej jest słabiej wyrażona, przebieg cechuje zmienność z okresami remisji i nawrotów. Odmiana związana z naciekami tkanki tarczycowej z dominującymi komórkami plazmatycznymi IgG4

dotadnymi cechuje się agresywnym przebiegiem z wysokimi stężeniami auto-przeciwciał i szybką progresją do hipotyreozy. Postać nazywana poporodowym zapaleniem tarczycy występuje u około 8% kobiet w okresie do 12 miesięcy od porodu. Charakteryzuje się występowaniem fazy nadczynności w okresie 2–5 miesięcy po porodzie, po której następuje faza niedoczynności, a następnie powrót do stanu eutyreozy u ponad 80% kobiet.

### **Istotne problemy kliniczne związane z przebiegiem choroby Hashimoto**

Należy pamiętać, że występowanie zaburzeń autoimmunologicznych dotyczących tarczycy, może współistnieć z wytwarzaniem auto-przeciwciał przeciwko innym gruczołom wydzielania wewnętrznego. Szczególnie istotne jest to w odniesieniu do kory nadnerczy, której nierozpoznana wcześniej niedoczynność o podłożu autoimmunologicznym może towarzyszyć chorobie Hashimoto. W przypadku stwierdzenia pierwotnej niedoczynności nadnerczy wskazane jest zastosowanie skutecznego leczenia substytucyjnego przed włączeniem do leczenia preparatów hormonów tarczycowych.

Szczegółnej kontroli endokrynologicznej wymagają kobiety z chorobą Hashimoto w czasie ciąży. Wiadomo, że zwiększone stężenia auto-przeciwciał tarczycowych zwiększa prawdopodobieństwo poronienia lub porodu przedwczesnego [52]. U kobiet w stanie niekwestionowanej, pełnej eutyreozy, może być to efekt innych współistniejących zaburzeń dotyczących funkcji limfocytów T w obrębie macicy, natomiast auto-przeciwciała tarczycowe mogą być w tym wypadku jedynie obwodowymi markerami tych nieprawidłowości [53]. W patogenezie niezależnego od niedoboru hormonów tarczycowych zwiększonego ryzyka niepowodzeń położniczych postuluje się zwiększenie aktywności i liczby komórek NK, poliklonalną aktywację limfocytów B, występowanie reakcji krzyżowych auto-przeciwciał tarczycowych prowadzącą do zmniejszenia wytwarzania estrogenów i progesteronu w ciałku żółtym oraz reakcji z antygenami *zona pellucida* [54,55]. Wskazuje się również na fakt częstego współistnienia choroby Hashimoto z innymi chorobami autoimmunologicznymi oraz wytwarzaniem przeciwciał antyfosfolipidowych. Na związek niedoboru witaminy D oraz autoimmunologicznej choroby tarczycy wskazują Kivity i wsp., co w świetle obecnej wiedzy dotyczącej roli witaminy D w regulacji czynności układu immunologicznego oraz możliwego wpływu na proces implantacji, sugeruje prowadzenie dalszych badań zmierzających do wyjaśnienia tych zależności [56,57].

U kobiet z niedoczynnością tarczycy w przebiegu HT, wiodącą rolę przypisuje się efektom niedoboru hormonów tarczycowych, koniecznych dla prawidłowego rozwoju płodu, zwłaszcza w zakresie układu nerwowego.

Występowanie raka brodawkowego (*papillary thyroid cancer*, PTC), jest częstsze wśród chorych z chorobą Hashimoto [58,59,60,61]. W oparciu o meta-



-analizę publikowanych danych ustalono, że wśród pacjentów z chorobą Hashimoto częściej spotykamy postać wielogniskową raka brodawkowego, rzadziej przerzuty do węzłów chłonnych oraz występuje lepsze rokowanie [59]. Badania Konturka i wsp. wykazały częstsze występowanie przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych u osób z chorobą Hashimoto i wielogniskowym PTC w porównaniu do postaci jednoogniskowej oraz wskazały wielogniskowość raka brodawkowego jako niezależny czynnik ryzyka tych przerzutów [60]. Azizi i wsp. wskazują, że stężenie TSH  $\geq 1$   $\mu\text{g/ml}$  oraz podwyższone stężenie anty-TG (ale nie anty-TPO) są związane z podwyższonym ryzykiem raka tarczycy [62].

Chłoniak tarczycy typu MALT jest rzadkim nowotworem, stanowiącym poniżej 5% nowotworów złośliwych tarczycy, występującym przede wszystkim u osób z autoimmunologicznym zapaleniem tarczycy (>90%) w wieku powyżej 50 roku życia. Gwałtowny powiększanie się tarczycy u osoby z chorobą Hashimoto powinno skłaniać do diagnostyki w kierunku chłoniaka, opartej w pierwszym rzędzie na ocenie cytologicznej bioptatu tarczycy uzupełnionej cytometrią przepływową i metodą immunoperoksydazy [63].

Encefalopatia Hashimoto (*Hashimoto's encephalopathy, Corticosteroid-responsive encephalopathy associated with autoimmune thyroiditis*), to wciąż kontrowersyjny problem występowanie objawów encefalopatii u osób z chorobą Hashimoto, u których nie stwierdzono innych jej przyczyn. Charakterystyczną cechą tego zespołu jest pozytywna reakcja na leczenie glukokortykosteroidami. Objawy stwierdza się częściej u płci żeńskiej (72%). Upośledzenie czynności wyższych, zmiany zachowania, halucynacje, mioklonie, drżenia, oczopląs centralny, ataksja, epizody sugerujące udar mózgu to najczęściej występujące objawy tego zespołu chorobowego [64].

## Diagnostyka

Ze względu na brak specyficznych objawów przed wystąpieniem zaburzeń czynności tarczycy, wczesna diagnostyka choroby Hashimoto opiera się na badaniach laboratoryjnych oraz ocenie ultrasonograficznej miększu tarczycy.

Spośród autoprzeciwciał tarczycowych rutynowo oznacza się stężenia anty-TPO oraz anty-TG, których podwyższenie jest najbardziej typowe dla choroby. Autoprzeciwciała anty-TPO są podwyższone najczęściej, jednak w przypadku ich prawidłowego stężenia należy oznaczyć również stężenie anty-TG, wykazujące mniejszą czułość i specyficzność przy rozpoznawaniu choroby, które jednak może być podwyższone w sposób izolowany. Postulowane jest, że wytwarzanie autoprzeciwciał przeciwko tyreoglobulinie jest bardziej charakterystyczne dla wstępnego okresu choroby, podczas gdy produkcja autoprzeciwciał przeciwko peroksydazie tarczycowej występuje w bardziej zaawansowanych stadiach autoimmunologicznego zapalenia tarczycy [65]. Biorąc pod uwagę fakt, że wartość średnia czasu trwania okresu, który upływa od uruchomienia reakcji

autoimmunologicznych do rozpoznania choroby Hashimoto, wynosi około 7 lat, uzasadnione jest częstsze stwierdzanie podwyższonego stężenia anty-TPO [51]. Przy interpretacji oznaczeń stężenia autoprzeciwciał tarczycowych, należy pamiętać o istotnej roli cytotoksycznych limfocytów T w destrukcji mięszu tarczycy, z czego może wynikać brak prostej zależności stężenia anty-TPO i anty-TG oraz agresywności procesu autoimmunologicznego.

Badanie ultrasonograficzne może dostarczać dowodów na istnienie choroby Hashimoto. Typowy obraz ultrasonograficzny w zaawansowanej chorobie obejmuje obniżenie echogeniczności mięszu tarczycy do poziomu porównywalnego z echogenicznością sąsiadujących mięśni. Jako przyczynę obniżenia echogeniczności podaje się przede wszystkim zastąpienie struktury pęcherzykowej mięszu naciekami limfocytarnymi. W zależności od stopnia włóknienia mięszu tarczycy możemy obserwować różnie nasiloną niejednorodność echogeniczności, związaną z obecnością depozytów włókien kolagenowych. Doppler usg wskazuje na wzmożenie przepływu naczyniowego w tarczycy, zwłaszcza w przypadkach chorych w stanie hipotyreozy. U ponad 60% badanych stwierdza się odczynowe powiększenie regionalnych węzłów chłonnych [66].

Obraz cytologiczny stwierdzany w biopsji tarczycy jest charakterystyczny dla choroby Hashimoto, jednak biopsja aspiracyjna cienkoigłowa nie jest uznawana za badanie rutynowe u chorych bez obecnych zmian guzkowych w tarczycy. W obrazie dominują małe dojrzałe limfocyty, limfocyty aktywowane, plazmocyty oraz onkocyty (komórki Hürtle). Trudności w interpretacji i konieczność różnicowania z procesem nowotworowym mogą występować w przypadkach dominacji w biopsji komórek Hürtle.

Na każdym etapie rozwoju choroby konieczne jest oznaczanie stężenia hormonów tarczycy oraz TSH w surowicy, celem określenia stanu czynności endokrynnej gruczołu oraz monitorowania stosowanego leczenia substytucyjnego.

Pozarutynowa diagnostyka zależy od podejrzenia występowania chorób współistniejących, takich jak rak tarczycy, chłoniak tarczycy, encefalopatia oraz inne zaburzenia autoimmunologiczne.

## **Leczenie**

Brak skutecznego leczenia przyczynowego choroby. Wyjątkiem może być IgG4-zależna odmiana, w której przebiegu opisywano skuteczność krótkotrwałego leczenia glukokortykosteroidami [67]. Rutynowo substytucyjne leczenie niedoczynności tarczycy jest podstawowym postępowaniem terapeutycznym. Aktualnie uważa się, że brak jest wskazań do ponadsubstytucyjnego stosowania preparatów selenu oraz witaminy D [8,68]. Leczenie chirurgiczne jest wskazane tylko w przypadku istotnych objawów uciskowych na okoliczne struktury anatomiczne oraz podejrzenia nowotworu złośliwego.

**Bibliografia**

1. Hashimoto H. *Zur Kenntnis der lymphomatosen Veränderung der Schilddrüse (Struma lymphomatosa)*. Arch Klin Chir. 1912; 97: 219-248.
2. Graham A, McCullagh EP. *Atrophy and fibrosis associated with lymphoid tissue in the thyroid. Struma lymphomatosa (Hashimoto)*. Arch Surg. 1931; 22: 548-567.
3. Joll CA. *The pathology, diagnosis, and treatment of Hashimoto's disease (struma lymphomatosa)*. Brit J Surg. 1939; 27: 351-389.
4. Vladuti AO, Rose NR. *Autoimmune murine thyroiditis relation to histocompatibility (H-2) type*. Science. 1971; 174: 1137-1139.
5. Hollowell JG, Staehling NW, Flanders WD, et al. *Serum TSH, T4 and thyroid antibodies in the United States population (1988-1994): National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)*. J Clin Endocrinol Metab. 2002; 87: 489-499.
6. Vanderpump MPJ. *The epidemiology of thyroid disease*. British Medical Bulletin. 2011; 99: 39-51.
7. Lee HJ, Li CW, Hammerstad SS et al. *Immunogenetics of autoimmune thyroid disease: A comprehensive review*. J Autoimmun. 2015; 64: 82-90.
8. Effraimidis G, Wiersinga WM. *Autoimmune thyroid disease: old and new players*. Eur J Endocrinol. 2014; 170: R241-R252.
9. Lepez T, Vandewoestyne M, Hussain S, et al. *Fetal microchimeric cells in blood of women with autoimmune thyroid disease*. PLoS One. 2011; 6: e29646.
10. Lee TP, Chiang BL. *Sex differences in spontaneous versus induced animal models of autoimmunity*. Autoimmun Rev. 2012; 11: A422-A429.
11. Antonelli A, Ferrari SM, Corrado A, et al. *Autoimmune thyroid disorders*. Autoimmun Rev. 2015; 14: 174-180.
12. Ueda S, Oryoji D, Yamamoto K, et al. *Identification of independent susceptible and protective HLA alleles in Japanese autoimmune thyroid disease and their epistasis*. J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: E379-E383.
13. Ji R, Feng Y, Zhan WW. *Updated analysis of studies on the cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen-4 gene A49G polymorphism and Hashimoto's thyroiditis risk*. Genet Mol Res. 2013; 12: 1421-1430.
14. Zaaber I, Mestiri S, Marmouch H, et al. *Polymorphism in TSHR and IL1RN genes and the risk and prognosis of Hashimoto's thyroiditis*. Autoimmunity. 2014; 47: 113-118.
15. Yan N, Yu YL, Yang J et al. *Association of interleukin-17A and -17F gene single-nucleotide polymorphism with autoimmune thyroid diseases*. Autoimmunity. 2012; 45: 533-539.
16. Inoue N, Watanabe M, Morita M, et al. *Association of functional polymorphism in promoter regions of IL5, IL6 and IL13 genes with development and prognosis of autoimmune thyroid diseases*. Clin Exp Immunol. 2011; 163: 318-323.
17. Xiao L, Muhali FS, Cai TT, et al. *Association of single-nucleotide polymorphism in the STAT3 gene with autoimmune thyroid disease in Chinese individuals*. Funct Integr Genomics. 2013; 13: 455-461.
18. Medici M, Porcu E, Pistis G, et al. *Identification of novel genetic Loci associated with thyroid peroxidase antibodies and clinical thyroid disease*. PLoS Genet. 2014; 10: e1004123.

19. Bülow Pedersen I, Knudsen N, Carle A, et al. *A cautious iodization program bringing iodine intake to a low recommended level is associated with an increase in the prevalence of thyroid autoantibodies in the population.* Clin Endocrinol (Oxf). 2011; 75: 120-126.
20. Gołkowski F, Buziak-Bereza M, Trofimiuk M, et al. *Increased prevalence of hyperthyroidism as an early and transient side-effect of implementing iodine prophylaxis.* Public Health Nutr. 2007; 10: 799-802.
21. Aghini LF, Fiore E, Tonnacchera M, et al. *The effect of voluntary iodine prophylaxis in a small rural community: the Pescopagano survey 15 years later.* J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 1031-1039.
22. Köhrle J, Jakob F, Contempre B, et al. *Selenium, the thyroid, and the endocrine system.* Endocr Rev. 2005; 26: 944-984.
23. Van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. *Selenium supplementation for Hashimoto's thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review.* Eur Thyroid J. 2014; 3: 25-31.
24. Vestergaard P. *Smoking and thyroid disorders – a meta analysis.* Eur J Endocrinol. 2002; 146: 153-161.
25. Bülow Pedersen I, Laurberg P, Knudsen N, et al. *Smoking is negatively associated with the presence of thyroglobulin autoantibody and to a lesser degree with thyroid peroxidase autoantibody in serum: a population study.* Eur J Endocrinol. 2008; 158: 367-373.
26. Effraimidis G, Tijssen JG, Wiersinga WM. *Discontinuation of smoking increase the risk for developing thyroid peroxidase antibodies and/or thyroglobulin antibodies: a prospective study.* J Clin Endocrinol Metab. 2009; 94: 1324-1328.
27. Carle A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. *Smoking cessation is followed by a sharp but transient rise in the incidence of overt autoimmune hypothyroidism - a population-based, case-control study.* Clin Endocrinol (Oxf). 2012; 77: 764-772.
28. Caturegli P, De Remigis A, Ferlito M, et al. *Antabine ameliorates experimental autoimmune thyroiditis.* Endocrinology 2012; 153: 4580-4587.
29. Romeo J, Warnberg J, Nova E, et al. *Moderate alcohol consumption and the immune system: a review.* Br J Nutr. 2007; 98 Suppl 1: S111-115.
30. Carle A, Bülow Pedersen I, Knudsen N, et al. *Moderate alcohol consumption may protect against overt autoimmune hypothyroidism: a population-based case control study.* Eur J Endocrinol. 2012; 167: 483-490.
31. Nova E, Baccan GC, Veses A, et al. *Potential health benefits of moderate alcohol consumption: current perspectives in research.* Proc Nutr Soc. 2012; 71: 307-315.
32. Choi YM, Kim Wg, Kim TY, et al. *Low levels of serum vitamin D3 are associated with autoimmune thyroid disease in pre-menopausal women.* Thyroid. 2014; 24: 655-61.
33. Feng M, Li H, Chen SF, et al. *Polymorphism in the vitamin D receptor gene and risk of autoimmune thyroid disease.* Endocrine. 2013; 43: 318-326.
34. Effraimidis G, Tijssen JG, Strieder TG, et al. *No causal relationship between Yersinia enterocolica infection and autoimmune thyroid disease: evidence from a prospective study.* Clin Exp Immunol. 2011; 165: 38-43.
35. Blacard J, Kong L, Huber A, et al. *Hepatitis C virus infection of a thyroid cell line: implication for pathogenesis of HCV and thyroiditis.* Thyroid. 2012; 23: 863-870.

36. Akeno N, Smith EP, Stefan M, et al. *INF- $\alpha$  mediates the development of autoimmunity by both direct tissue toxicity and through immune cell recruitment mechanisms.* J Immunol. 2011; 186: 4693-4706.
37. Daniels GH, Vladoic A, Brinar V, et al. *Alemtuzumab-related thyroid dysfunction in a phase 2 trial of patients with relapsing-remitting multiple sclerosis.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 80-89.
38. Tang Q, Bluestone JA. *The Foxp3 regulatory T cell: a jak of all trades, master of regulation.* Nat Immunol. 2008; 9: 239-244.
39. Glick AB, Wodzinski A, Fu P, et al. *Impairment of regulatory T-cell function in autoimmune thyroid disease.* Thyroid. 2013; 23: 871-878.
40. Mirandola P, Gobbi G, Masselli E, et al. *Protein kinase Cepsilon regulates proliferation and cell sensitivity to TGF- $\beta$  of CD4+ T lymphocytes: implication for Hashimoto thyroiditis.* J Immunol. 2011; 187: 4721-4732.
41. Ehlers M, Thiel A, Bernecker C, et al. *Evidence of a combined cytotoxic thyroglobulin and thyroperoxidase epitope-specific cellular immunity in Hashimoto's thyroiditis.* J Clin Endocrinol Metab. 2012; 97: 1347-1354.
42. Marique L, Van RV, Gerard AC, et al. *The expression of dual oxidase, thyroid peroxidase, and caveolin-1 differs according to the type of immune response (TH1/TH2) involved in thyroid autoimmune disorders.* J Clin Endocrinol Metab. 2014; 99: 1722-1732.
43. Spolski R, Leonard WJ. *IL-21 and T follicular helper cells.* Int Immunol. 2010; 22: 7-12.
44. Brix TH, Hegedus L, Weetman AP et al. *Pendrin and NIS antibodies are absent in healthy individuals and rare in autoimmune thyroid disease: evidence from Danish twin study.* Clin Endocrinol (Oxf) 2014; 81: 440-444.
45. Li Y, Nishihara E, Hirokawa M, et al. *Distinct clinical, serological and sonographic characteristics of Hashimoto's thyroiditis based with and without IgG4-positive plasma cells.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1309-1317.
46. Rallison M, Dobyns BM, Keating FR, et al. *Occurrence and natural history of chronic lymphocytic thyroiditis in childhood.* J Pediatr. 1975; 86: 675-682.
47. Fatourechi V, McConahey WM, Woolner LB. *Hyperthyroidism associated with histologic Hashimoto's thyroiditis.* Mayo Clin Proc. 1971; 46: 682-689.
48. Strieder TG, Tijssen JG, Wenzel BE, et al. *Prediction of progression to overt hypothyroidism or hyperthyroidism in female relatives of patients with autoimmune thyroid disease using Thyroid Events Amsterdam (THEA) score.* Arch Intern Med. 2008; 168: 1657-1663.
49. Roos A, Links TP, Jong-van den Berg LT, et al. *Thyroid peroxidase antibodies, levels of thyroid stimulating hormone and development of hypothyroidism in euthyroid subjects.* Eur J Int Med. 2010; 21: 555-559.
50. Walsh JP, Bremner AP, Feddema P, et al. *Thyrotropin and thyroid antibodies as predictors of hypothyroidism: a 13-year, longitudinal study of a community-based cohort using current immunoassay techniques.* J Clin Endocrinol Metab. 2010; 95: 1095-1104.
51. Hutfless S, Matos P, Talor MV, et al. *Significance of prediagnostic thyroid antibodies in women with autoimmune thyroid disease.* J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: E1466-1471.

52. Negro R, Schwartz A, Gismondi R, et al. *Thyroid antibody positivity in the first trimester of pregnancy is associated with negative pregnancy outcomes*. J Clin Endocrinol Metab. 2011; 96: E920-924.
53. Twig G, Shina A, Amital H, et al. *Pathogenesis of infertility and recurrent pregnancy loss in thyroid autoimmunity*. J Autoimmun. 2012; 38: J275-J281.
54. Csapo AI, Pulkkinen MO, Ruttner B, et al. *The significance of the human corpus luteum in pregnancy maintenance. I. Preliminary studies*. Am J Obstet Gynecol 1972; 112: 1061-1067.
55. Lee YL, Ng HP, Lau KS, et al. *Increased fetal abortion rate in autoimmune thyroid disease is related to circulating tpo autoantibodies in an autoimmune thyroiditis animal model*. Fertil Steril. 2009; 91(5 Suppl): 2104-2109.
56. Kivity S, Agmon-Levin N, Zisappl M, et al. *Vitamin D and autoimmune thyroid diseases*. Cell Mol Immunol. 2011; 8: 243-247.
57. Daftary GS, Taylor HS. *Endocrine regulation of hox genes*. Endocr Rev. 2006; 27: 331-355.
58. Lun Y, Wu XZ, Xia Q, et al. *Hashimoto's thyroiditis as a risk factor of papillary thyroid cancer may improve cancer prognosis*. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 343-349.
59. Lee JH, Kim Y, Choi JW, et al. *The association between papillary thyroid carcinoma and histologically proven Hashimoto's thyroiditis: a meta-analysis*. Eur J Endocrinol. 2013; 168: 343-349.
60. Konturek A, Barczyński M, Wierzbowski W, et al. *Coexistence of papillary thyroid cancer with Hashimoto thyroiditis*. Langenbecks Arch Surg. 2013; 398: 389-94.
61. Fiore E, Rago T, Latrofa F, et al. *Hashimoto's thyroiditis is associated with papillary thyroid carcinoma: role of TSH and of treatment with L-thyroxine*. Endocr Relat Cancer. 2011; 18: 429-437.
62. Azizi G, Keller JM, Lewis M, et al. *Association of Hashimoto's thyroiditis with thyroid cancer*. Endocr Relat Cancer. 2014; 21: 845-52.
63. Green LD, Mack L, Pasiaka JL. *Anaplastic thyroid cancer and primary thyroid lymphoma: a review of these rare thyroid malignancies*. J Surg Oncol. 2006; 94: 725-736.
64. Fatourechi V. *Hashimoto's encephalopathy: myth or reality? An endocrinologist's perspective*. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2005;19: 53-66.
65. Chen CR, Hamidi S, Braley-Mullen H, et al. *Antibodies to thyroid peroxidase arise spontaneously with age in NOD.H-2h4 mice and appear after thyroglobulin antibodies*. Endocrinology. 2010; 151: 4583-4593.
66. Ceylan I, Yener S, Bayraktar F, et al. *Roles of ultrasound for diagnosis of Hashimoto thyroiditis in anti-thyroid marker-positive euthyroid subjects*. Quant Imaging Med Surg. 2014; 4: 232-238.
67. Watanabe T, Maruyama M, Ito T, et al. *Clinical features of new disease concept, IgG4-related thyroiditis*. Scan J Rheumatol. 2013; 42: 325-330.
68. van Zuuren EJ, Albusta AY, Fedorowicz Z, et al. *Selenium supplementation for Hashimoto thyroiditis: summary of a Cochrane systematic review*. Eur Thyroid J. 2014; 3: 25-31.

## **A current perspective on etiopathogenesis and clinical aspects of Hashimoto's disease**

### **Abstract**

Hashimoto's disease (autoimmune thyroiditis, chronic lymphocytic thyroiditis, Hashimoto's thyroiditis, HT) is a chronic autoimmune inflammation of the thyroid gland. Both genetic and environmental factors are involved in the etiopathogenesis of the disease. Thyroid peroxidase (TPO) and thyroglobulin are the major autoantigens in autoimmune thyroiditis. The natural history of Hashimoto's thyroiditis is progressive destruction of the thyroid structure and, as a consequence, thyroid function impairment. Rather than the classic course of the disease, specific features are observed in variant forms of HT: fibrous, IgG4-related, juvenile, and postpartum thyroiditis. Patients with Hashimoto's thyroiditis are at increased risk of papillary thyroid cancer. Pregnant women with increased level of thyroid autoantibodies need particular care because of elevated risk of miscarriages. Diagnosis is based mainly on increased level of thyroid autoantibodies (anti-TPO, anti-TG) and a characteristic ultrasound picture. Determination of thyroid hormones and TSH levels are necessary for assessing thyroid function and monitoring substitution with thyroid hormones. Treatment of hypothyroidism is only rational and recommended in patients with Hashimoto's thyroiditis. The only exception is a short course of glucocorticoids in cases of the IgG4-related variant.

Key words: Hashimoto's disease, autoimmune thyroiditis, chronic lymphocytic thyroiditis, Hashimoto' thyroiditis